FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 577

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bienvenu, Louis AHOYO

Né le 23 Décembre 1929, à Abomey (Dahomey)

Présentée et soutenue publiquement le 10 *juin* 1966

Vers une amélioration du pronostic des tumeurs de Wilms chez l'enfant

Président : M. FEVRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bienvenu, Louis AHOYO

Né le 23 Décembre 1929, à Abomey (Dahomey)

Présentée et soutenue publiquement le 10 *juin* 1966

Vers une amélioration du pronostic des tumeurs de Wilms chez l'enfant

Président : M. FEVRE, Professeur

UNIV. LEIDEN BIBL.

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)

Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

	MM.
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
— urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.) Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.) Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.) Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie .. .. CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique .. GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie . .. .. VOURC'H (G.)
Bactériologie .. .. .. CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale . .. CARTIER (P.)
GONNARD (P.)
Biologie médicale .. .. HARTMANN (L.)
Hématologie .. .. .. BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses . .. DUPONT (V.)
Physique médicale .. .. COURSAGET (J.)
GREMY (F.)
Physiologie . .. . GIRARD (Fr.)
Stomatologie .. .. .. CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique .. .. .. CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS DISPARUS

A tous mon très pieux souvenir.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Cette thèse n'est qu'un modeste présent et qu'un témoignage insuffisant de toute mon affection et de toute ma reconnaissance.

Piété filiale.

A MON PETIT BRUNO

Toute mon affection.

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

Témoignage affectueux.

A MES BEAUX-FRÈRES

ET

A MES BELLES-SŒURS

A TOUS MES PARENTS

A Monsieur le Docteur Jean I. HOUESSOU

et a madame

En gage de mon attachement et de ma reconnaissance.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL FEVRE

Professeur de Chirurgie Infantile et Orthopédique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

A TOUS LES MEMBRES DU JURY

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Jean AOUSTIN

Chirurgien de l'Hôpital de Provins

Pendant cinq années j'ai été votre interne et vous m'avez toujours témoigné une grande estime et une grande confiance.

Qu'il me soit permis ici de vous dire toute ma gratitude et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Louis-Paul AUJOULAT

Ancien Ministre

Hommage très respectueux et profonde gratitude.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE DAKAR

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A TOUS LES MÉDECINS

ET

A TOUT LE PERSONNEL DE L'HOPITAL DE PROVINS

En témoignage de cinq années d'amicale coopération et d'estime réciproque.

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes chez l'enfant sont habituellement graves, du fait de la rapidité de leur évolution. Les tissus jeunes, souvent même embryonnaires, qui composent ces néoplasies, ont une tendance particulière à la prolifération accélérée, et l'extension du processus se fait non seulement localement mais fréquemment à distance.

Dans le cas particulier de la tumeur rénale dite de Wilms, qui est un néphroblastome, un embryoblastome, cette évolution est particulièrement rapide et maligne, et généralement considérée comme l'une des plus redoutables en cancérologie pédiatrique. Et jusqu'en 1934, les statistiques ont montré une mortalité de l'ordre de 91 % en l'espace de peu de temps. Après cette date, des progrès ont été réalisés, en chirurgie, en radiothérapie, en chimiothérapie antinéoplasique, de sorte que la proportion des survies s'est considérablement élevée, en particulier dans les cas opérables ; ce qui est dû : d'une part, aux moyens thérapeutiques utilisés, mais aussi aux moyens de diagnostic précoce de la tumeur.

D'après les récents travaux de Lattimer, Melicow et Uson, les tumeurs de Wilms sont, chez l'enfant de moins de deux ans, de bien meilleur pronostic, par exemple, en ce qui concerne la survie de trois ans que les cas découverts passé cet âge. Certes, en prolongeant la survie, on n'atteint pas la guérison définitive, mais on sait combien tout gain de temps est précieux dans le domaine de la cancérologie ; les recherches poursuivies en permanence pouvant, peut-être, à tout moment, apporter une orientation thérapeutique nouvelle susceptible d'améliorer sensiblement le pronostic.

Tous les auteurs qui se sont occupés de la question des tumeurs de Wilms chez l'enfant, sont unanimes à reconnaître qu'au cours de la dernière décennie, le taux de mortalité s'est nettement abaissé. On a attribué les résultats les meilleurs à un diagnostic plus précoce, à une technique chirurgicale en progrès, à l'association de la radiothérapie pré et post-opératoire à la néphrectomie. Mais dans les meilleures conditions, la chirurgie et la radiothérapie ne sont que des formes de traitement local, qui ne peut être efficace que si la

tumeur peut être complètement excisée ou traitée avant que ne se produise la dissémination hématogène du processus néoplasique.

Ce n'est qu'à partir de 1959-1960 que des traitement généraux, utilisant l'actinomycine D, ont été appliqués à des tumeurs de Wilms plus ou moins disséminées avec des effets heureux. De plus, le produit associé à la radiochirurgie a paru prolonger la survie du petit malade. Mais la tumeur de Wilms est heureusement assez rare, et les travaux statistiques, qui auraient besoin de se fonder sur un nombre important de cas, n'avancent que lentement.

Cependant, sous l'angle pédiatrique, chirurgical, radiothérapique et aussi cancérologique, il nous a paru intéressant d'entreprendre une étude, susceptible de fournir à cette impression générale d'une amélioration du pronostic de la lésion rénale, des bases un peu plus solides. Tout en réalisant ce que ces statistiques ont de fragile (car elles groupent des cas dissemblables, comportant déjà leur pronostic bon ou défavorable, indépendamment du traitement appliqué), il semble pourtant que c'est là, la seule façon d'apprécier la valeur du traitement. Les circonstances font que la comparaison est possible entre deux périodes : l'une, dominée par la radiochirurgie ; l'autre, associant l'actinomycine D à la radiochirurgie. En groupant des séries éparses dans la littérature médicale mondiale, en leur ajoutant des cas isolés, peut-être réussirons-nous à nous faire une idée un peu plus précise de ce que devient une tumeur de Wilms selon les modalités du traitement qu'on lui oppose.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail que voici : tout d'abord, un rapide « Historique » nous permettra de suivre les principaux travaux dont la somme a abouti à la connaissance de la lésion sous tous ses aspects.

La clinique, la symptomatologie, les classifications, puis l'anatomopathologie des tumeurs de Wilms seront rappelées.

Nous verrons ensuite l'évolution spontanée de la tumeur, son pronostic, pour ensuite passer à l'exposé des résultats thérapeutiques d'abord globaux, ensuite limités à la néphrectomie avec radiothérapie, et à l'introduction de l'actinomycineD dans ce domaine particulier de la cancérologie pédiatrique.

Ces données exposées, nous tenterons de conclure, sans nous laisser aller à un optimisme injustifié, mais en appréciant à sa juste valeur le chemin parcouru et en espérant que l'avenir améliorera les progrès déjà réalisés, à savoir une prolongation de la survie, sans qu'il s'agisse encore de guérisons même transitoires.

Aussi les auteurs les plus satisfaits de leurs résultats n'utilisent-ils encore que le terme d' « amélioration »...

CHAPITRE I

HISTORIQUE

C'est en 1899 que Max WILMS, dans un ouvrage paru à Leipzig sur les tumeurs mixtes du rein, décrivait pour la première fois le « néphroblastome », ou encore « néphrome embryonnaire », carcinosarcome du rein, qui fut rapidement considéré comme l'une des tumeurs organiques les plus malignes. LATTIMER indique qu'avant 1934, 91 % des enfants traités pour cette tumeur à l'Hôpital des Enfants et du Centre Médical presbytérien de Colombie ont rapidement succombé. Mais dans ces mêmes Centres, entre 1934 et 1956, le taux global de survie s'est amélioré de 9 à 40 % chez les quarante-deux enfants hospitalisés ; le taux de survie s'élevant même à 45 % lorsque la tumeur était opérable.

La littérature médicale récente reflète bien tout l'intérêt accordé aux tumeurs de Wilms et plus particulièrement aux résultats des traitements qui leur sont actuellement opposés. En même temps, l'accent est mis sur la nécessité d'un diagnostic précoce, donc d'une intervention, aussi radicale que possible, faite au stade de l'opérabilité, c'est-à-dire très tôt dans l'évolution. C'est pourquoi, en même temps qu'était étudiée la question thérapeutique, s'accumulaient les éléments cliniques, radiologiques et histologiques susceptibles d'orienter le diagnostic. C'est ainsi que J.G. HUGUES, ROSENBLUM et HORN, en 1949, ont montré la possibilité d'un syndrome hypertensif dans l'embryome du rein chez l'enfant.

L'année suivante (1950), R.A. RUSSEL TAYLOR faisait, à l'occasion d'un cas personnel, une description de la tumeur de Wilms ; deux ans plus tard, VESLOT, HÉLIE et leurs collaborateurs ont insisté à propos d'un cas de néphroblastome du nourrisson, sur l'intérêt du pneumo-rétro-péritoine dans son diagnostic. Une revue de la littérature, les règles édictées par les services sanitaires américains ont permis à B.S. ABESHOUSE, en 1957, de préciser le diagnostic et surtout le traitement des tumeurs de Wilms ; V.P. COLLINS, en 1958,

montre comment traiter cette redoutable lésion. A partir de 1959, à la néphrectomie et à la radiothérapie, s'ajoute une arme qui d'emblée paraît efficace à C.T. Tan, Buchedal et Dargeon : l'actinomycine D, utilisée dans les tumeurs malignes de l'enfance en général et plus précisément dans la forme rénale qui nous occupe. Owings, la même année 1959, montre comment estimer le pronostic de la tumeur de Wilms et comment juger des effets thérapeutiques. Chez le petit malade de Lawlor, Lattimer et Wolff, la tumeur de Wilms s'était développée au niveau d'un rein malformé, en fer à cheval. Lattimer, Melicow et Uson, toujours en 1959, constatent d'après des statistiques étendues que le néphroblastome de Wilms comporte un pronostic plus favorable lorsqu'il s'agit de jeunes enfants de moins d'un an. H.J. Klapproth, encore en 1959, réunit 45 cas personnels et analyse les 1.351 observations publiées dans la littérature médicale mondiale entre 1940 et 1958.

L'année 1960 est marquée par les travaux consacrés à l'utilisation de l'actinomycine D en cancérologie infantile et plus particulièrement dans la tumeur de Wilms : Ravina donne les comptes rendus d'une conférence tenue à New York, en 1960, sur les actinomycines et leur importance dans le traitement des tumeurs animales et humaines ; Farber, G. d'Angio et leurs collaborateurs publient leurs études cliniques sur les cas de tumeur de Wilms traitée chez l'enfant par l'actinomycine D, thème qui fait également l'objet d'une publication de R.K. Shaw.

En 1961, G. Pelu revient sur la radiothérapie de la tumeur de Wilms, dont Ingelrans et collaborateurs réunissent 15 cas publiés en 1962. Sutow, Thurman et Windmiller, en 1963, disent avoir eu des résultats avec le sulfate de vincristine, ou leurocristine, dans des cas graves de tumeur de Wilms, au stade de la métastatisation. Vaeth et Levitt, pour étayer la notion d'une amélioration du pronostic de la lésion, réunissent et publient en 1963 les résultats de cinq ans de traitement ; Hinke et Vermund fondent leur étude sur 29 cas ; Garcia et Douglass insistent sur la valeur de la radiothérapie, et P. Pizon, à l'occasion de cette publication, donne son opinion autorisée. Christiaens et collaborateurs décrivent, en 1964, une tumeur de Wilms bilatérale chez un nourrisson ; Platt et Linden comparent deux critères susceptibles d'estimer la survie des cas traités. En même temps, l'utilisation de l'actinomycine D s'élargit et les résultats s'accumulent, permettant une meilleure appréciation des résultats thérapeutiques.

R. Howard, en 1964, montre que le pronostic du néphroblastome de Wilms est sensiblement amélioré par l'actinomycine D ; Colebatch publie les résultats de cette thérapeutique dans l'indication

particulière qui nous occupe ici ; Beyer, Witz et Holderbach, de Strasbourg, traitent un nourrisson atteint d'une tumeur de Wilms par l'actinomycine D ; Howard en montre l'efficacité dans un cas particulièrement sévère, avec métastases pulmonaires (1965); tandis que tout dernièrement, en 1966, D.J. Fernbach et D.T. Martyn montrent que l'actuelle amélioration de la survie des enfants porteurs de tumeur de Wilms doit être attribuée, au moins en partie, à l'actinomycine D.

Nous verrons d'ailleurs que les moyens d'utilisation de cette dernière sont loin d'être univoques ; pour certains auteurs, le traitement s'appliquant surtout aux formes avancées, aux métastases, se suffit à lui seul ; d'autres l'associent à la radiothérapie. Pour beaucoup d'auteurs enfin, le traitement reste radiochirurgical, mais ses résultats en sont grandement améliorés par l'utilisation associée de l'actinomycine D.

CHAPITRE II

RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE

La découverte d'une tumeur de Wilms peut se faire à tous les âges de l'enfance ; certains cas concernent des nourrissons, d'autres des enfants de douze ans ; sur une série de 42 observations de LATTIMER et collaborateurs, nous trouvons une prédominance d'enfants de moins de cinq ans ; 9 fois il s'agissait d'enfants de moins d'un an, 6 fois entre un et deux ans, 7 fois entre deux et trois ans, 8 fois entre trois et quatre ans, 5 fois entre quatre et cinq ans, 4 fois entre cinq et six ans, 1 fois entre six et sept ans, 1 fois entre sept et huit ans, 1 fois entre huit et neuf ans. Nous reviendrons sur cette question d'âge à propos du pronostic.

La répartition par sexe est sensiblement égale, peut-être trouve-t-on un nombre un peu plus élevé de filles que de garçons. Les deux côtés sont atteints avec une égale fréquence. Certaines observations font état de tumeurs bilatérales : dans 4 cas de LATTIMER, une observation de CHRISTIAENS et WALBAUM en 1964.

La fréquence de la tumeur de Wilms est diversement appréciée. Selon COLLINS, ce cancer du rein représenterait 20 pour 100 des tumeurs malignes de l'enfance. Il est probable que bien des cas évoluent jusqu'à l'exitus sans qu'un diagnostic histologique exact ait été porté ; c'est pourquoi la fréquence réelle est probablement quelque peu supérieure à celle qu'expriment les statistiques. A l'inverse des autres tumeurs malignes pédiatriques, plus l'enfant est jeune et plus la survie sera prolongée.

Dans la grande majorité des cas, l'examen clinique a fait découvrir une masse abdominale perceptible à la palpation. Dans quelques rares cas, ce fut une découverte fortuite au cours d'un examen physique soit systématique, soit effectué pour une autre cause. La vitesse de sédimentation globulaire est assez souvent augmentée, ce qui est considéré comme un signe de mauvais pronostic. Il existe parfois une hypertension artérielle associée : ce que LATTIMER trouve chez

60 pour 100 des enfants examinés pour tumeur de Wilms à cet égard ; ce que signalent également Bradley dès 1938, Hughes en 1949.

Près de 25 pour 100 des petits malades présentent soit une hématurie macroscopique, soit la présence d'hématies dans les urines : fait qui n'a pas été souvent souligné dans les premières observations. Une fébricule est trouvée dans un peu moins de la moitié des cas et, pour certains auteurs, il y aurait un certain parallélisme entre la température rectale et le volume atteint par la tumeur. En cas de fièvre élevée, on trouve une hyperleucocytose. L'élévation thermique se voit plus volontiers chez des enfants ayant présenté des vomissements déshydratants ou porteurs de métastases étendues, de nécrose intra-tumorale. Devant une fièvre inexpliquée chez l'enfant, il faut savoir penser à un néphroblastome.

Dans la moitié des cas examinés à ce sujet, on trouve une anémie avec des valeurs hémoglobinémiques entre 7,50 g et 10 g par 100 cm^3, et des taux érythrocytaires de l'ordre de 3 à 4 millions. Mais il faut se rappeler que l'anémie accompagne la plupart des grosses tumeurs chez l'enfant.

Sur 30 cas, Fernbach signale 2 fois des malformations congénitales associées au niveau de l'appareil cardiovasculaire, et dans un troisième cas une transposition des gros vaisseaux ; dans un quatrième cas enfin, une plagiocéphalie. Tous ces malades présentaient une masse abdominale perceptible à la palpation, l'examen ayant également pu être motivé par une douleur abdominale, de la fièvre, des nausées ou vomissements, des hématuries.

Sur les 30 cas de Fernbach, la tumeur intéressait le rein droit dans 15 cas, le rein gauche dans 14 cas, elle était bilatérale dans 1 cas. Enfin, chez 2 enfants, une tumeur rénale controlatérale est apparue neuf mois après l'exérèse de la première, et cela sans aucune métastase.

On ne peut savoir si la temporisation entre le moment de la découverte de la tumeur et son exérèse est susceptible d'avoir une influence défavorable sur le pronostic : car dans tous les cas décrits, il est bien évident que l'intervention a eu lieu, généralement moins de trois mois après le diagnostic de tumeur de la région rénale.

Les pièces d'exérèse méritent une étude. La plupart des tumeurs, lorsque leur poids est comparé au poids du malade, sont apparues plus volumineuses que les tumeurs rénales chez l'adulte. On trouve d'ailleurs des poids très variables : 78 grammes pour les plus petites tumeurs, et jusqu'à 1,850 kg pour les plus grosses lésions excisées. Dans un cas découvert à la vérification nécropsique, la tumeur pesait

3.000 grammes. On peut dire que le poids moyen est de 540 grammes. La répartition topographique entre pôle supérieur, pôle inférieur et segment moyen du rein est pratiquement égale.

Le rein a été trouvé envahi en totalité dans 4 cas, le pôle supérieur était le siège de la tumeur dans 14 cas, le segment moyen dans 14 cas, le pôle inférieur dans 8 cas (série de LATTIMER). Mais le pronostic semble différer avec le siège de la lésion : sur 14 tumeurs du pôle supérieur, la mortalité a atteint 10 cas sur 8 tumeurs du pôle inférieur on ne relève que 3 décès. Il semble également que le degré d'encapsulation de la tumeur soit une indication pronostique : puisque sur 16 cas de tumeurs bien encapsulées, 12 (soit 74 %) survivaient au terme de la période d'observation. LAWLOR a vu se développer une tumeur de Wilms au niveau d'un rein malformé en fer à cheval. USON a décrit le cas d'un kyste rénal polyloculé apparemment bénin qui en fait était une tumeur de Wilms. ANNAMUNTHODO, enfin, cite une tumeur chez un enfant de quatre jours qui subit une néphrectomie pour néphroblastome ; à l'âge de trois ans, après néphrectomie et radiothérapie, l'enfant était en bonne santé.

L'aspect histologique du néphroblastome est variable, avec prédominance soit carcinomateuse, soit carcinosarcomateuse, soit encore sarcomateuse. Il ne semble pas y avoir de parallélisme entre la nature de l'aspect histologique de malignité et le pronostic. Des survies prolongées sont observées aussi bien avec des images de sarcome. Il faut noter également que l'envahissement de la capsule et des vaisseaux peut se produire aux différents âges des petits malades. FERNBACH et MARTYN ont en effet observé :

— chez les enfants de *moins d'un an :* 1 cas d'invagination vasculaire, 1 cas d'invasion capsulaire et vasculaire, 2 cas sans invasion ;

— *entre un et deux ans :* 1 invasion vasculaire, 2 invasions vasculo-capsulaires, 3 absences d'invasion ;

— *entre deux et trois ans :* 3 invasions vasculaires, 2 invasions capsulo-vasculaires, 2 absences d'invasion ;

— *entre trois et quatre ans :* 1 invasion vasculaire, 2 invasions capsulo-vasculaires, 1 absence d'invasion ;

— *entre quatre et cinq ans :* 1 invasion vasculaire, 2 invasions vasculo-capsulaires, pas de cas d'absence d'invasion ;

— *entre six et sept ans :* 3 cas, tous présentant une invasion capsulo-vasculaire ;

— *entre sept et huit ans :* 2 cas, tous présentant une invasion capsulo-vasculaire.

Nous retrouvons ici la notion déjà formulée plus haut, selon laquelle la gravité de la tumeur de Wilms augmente avec l'âge du petit malade.

* *

Les observations montrent que le pronostic est toujours et rapidement fatal dès que la tumeur est volumineuse, c'est-à-dire dépassant 550 cm^3 et surtout lorsque son augmentation de volume est rapide. Mais en réalité, les tumeurs petites n'ont pas nécessairement un pronostic favorable, car d'autres facteurs anatomo-cliniques interviennent : l'encapsulation, la mobilité ou la fixation du rein, la structure anatomique.

Aussi M. Garcia et collaborateurs, P. Pizon proposent-ils la classification suivante pour les tumeurs de Wilms :

1° *Tumeur intra-rénale :* le volume inférieur à 550 cm^3 respectant la mobilité du rein et n'ayant d'extension ni intra ni extra-rénale.

2° *Tumeur intra-rénale :* non nettement délimitée du fait d'une extension intra-rénale envahissant le système excréteur, adhérence profonde du rein, sans qu'il y ait à proprement parler une infiltration tumorale réelle créant une complication autre qu'une fragilité gênante pour la dissection. L'histologie révèle dans cette variété quelques minuscules embolies tumorales intra-vasculaires.

3° *Tumeur massive* dont le volume dépasse 550 cm^3, mais aussi sortant du rein proprement dit pour envahir la loge rénale : ce qui rend impossible une exérèse chirurgicale complète ; dans cette catégorie, on trouve également des métastases à distance, en particulier pulmonaires.

A cette classification, on pourra ajouter une division fondée sur des données purement cliniques :

— *classe A :* ce sont les tumeurs récentes, chez des sujets qui ont conservé leur bon état général ;

— *classe B :* ce sont les tumeurs évoluant depuis plus de quatre mois, donnant lieu à des douleurs permanentes, à des hématuries persistantes, à un mauvais état général avec fièvre d'infection, à des métastases à distance.

Dans le pronostic, c'est donc, avec l'âge, un nouvel élément à faire intervenir que celui de ces trois degrés. Nous aurons à en tenir compte lors de l'exposé du pronostic global indépendamment du traitement mis en œuvre, et lorsque nous illustrerons la rapidité évolutive de la tumeur de Wilms.

* *

Le diagnostic, enfin, est un élément aussi capital que le traitement, puisque de lui dépend la rapidité de la décision thérapeutique et donc des résultats qu'on peut en attendre.

C'est à partir de la constatation d'une masse abdominale perceptible à la palpation que le diagnostic s'oriente ; à plus forte raison s'il existe déjà des douleurs, de la fièvre, des nausées et vomissements, ou des hématuries. Veslot et ses collaborateurs, à propos d'un cas de néphroblastome chez un petit garçon de seize mois, ont insisté sur la valeur du rétro-pneumo-péritoine. Nous résumerons cette observation qui montre par ailleurs comment le diagnostic clinique avait pu s'orienter :

Après un développement normal pendant la première année de la vie, l'appétit diminue, il existe quelques vomissements, la courbe pondérale est stationnaire ; puis lors d'un examen, la tumeur abdominale est reconnue. A ce moment, le poids n'est que de 9,600 kg (pour seize mois), la température est normale autour de 37°. L'abdomen dans sa moitié droite est le siège d'une tumeur du volume d'une grosse orange, indolore, de surface régulière, dure, légèrement ovalaire, à sommet inféro-interne ; la partie extéro-inférieure de son contour est facilement palpée au-dessus de la fosse iliaque droite, le pôle supérieur s'engageant sous les fausses-côtes n'est pas perceptible. La tumeur, non fixée, donne le contact lombaire sur une surface restreinte. Le premier diagnostic est celui de sarcome du rein, mais rien n'autorise d'affirmer son origine rénale, et on ne peut exclure une tumeur para-néphritique.

La formule-numération montre que les globules rouges sont à 4.100.000, les globules blancs à 11.600 ; l'hémoglobine à 11,5 % ; la valeur globulaire à 1,2 ; les poly. neutrophiles à 34 %, les poly. éosinophiles à 3 %, les monocytes à 6 % et les lymphocytes à 57 %.

Dans le culot urinaire, on ne trouve que quelques rares leucocytes. L'urée sanguine est à 0,16 g. Un lavement baryté, un examen radiologique du thorax sont normaux.

Une radiographie abdominale ne donne aucune indication, mais après création d'un pneumo-rétro-péritoine, on obtient l'image d'une formation tumorale dont l'origine rénale est certaine : de face, l'image pathologique apparaît bien dessinée de toutes parts, sauf peut-être à sa partie la plus interne, elle est en tous cas distincte de l'ombre hépatique. L'oblique individualise encore mieux la tumeur et permet de lui attribuer une forme lobulée à sa partie supérieure. L'image correspondante de face ne doit pas être prise pour la surrénale.

Une urographie contrôle l'état du rein gauche ; à droite, un seul calice est visible, déplacé en haut, uretère déporté en dedans de plusieurs centimètres. Monsieur le Professeur Fèvre procède à l'ablation d'une tumeur de 200 g, lobulée, correspondant bien dans sa morphologie à l'image radiologique. Histologiquement (Professeur Huguenin), il s'agit « d'une tumeur du blastème rénal qui semble de pronostic particulièrement défavorable étant donné l'importance des zones non différenciées et la présence de lacs vasculaires sanguins ». On pratiquera une radiothérapie post-opératoire.

Quant au diagnostic différentiel, une statistique fondée par Lattimer sur 653 enfants et nourrissons porteurs d'une masse abdominale perceptible a donné les résultats suivants : sur le total des cas, 43,1 % relevaient de lésions chirurgicales (281 cas) et 56,9 % des cas d'états médicaux (372 cas). Les voies urinaires étaient en cause dans 139 cas, soit 49,5 % des cas, avec par conséquent dans 50,5 % une origine indépendante de l'arbre urinaire. Les cas d'origine urinaire se décomposent comme suit : 56 cas d'hydronéphroses, soit 40 % ; 42 cas de tumeurs de Wilms, soit 30 % ; 22 % d'affections kystiques : 31 cas ; et enfin 10 cas divers, 8 %.

Ainsi lorsqu'une masse abdominale est perçue chez un enfant, elle relève d'une affection médicale dans un peu plus de la moitié des cas : hépatomégalie, leucémie. Dans 43 % des cas, une intervention a été pratiquée, dont la moitié pour atteinte urinaire, en particulier rénale. Dans l'autre moitié, la masse s'était développée à partir de structures rétro-péritonéales ou intra-péritonéales. L'hydronéphrose, la maladie kystique du rein ont chacune donné autant de masses abdominales que le néphroblastome. Parmi les lésions extra-urinaires susceptibles, à un moment donné de leur évolution, d'évoquer le néphroblastome, il faut citer comme les plus fréquemment rencontrés les sympathoblastomes, puis les lymphosarcomes, les tératomes enfin.

Parmi les sympathoblastomes, seuls ceux qui dérivent des surrénales ou des ganglions sympathiques para-rénaux donnent des images radiologiques proches de celles de la tumeur de Wilms. 80 pour 100 des sympathoblastomes chez l'enfant reconnaissent ces deux origines : surrénale, ganglions para-rénaux, avec déplacement du rein ou sa déformation, les aspects étant si proches que la pyélographie rétrograde peut être nécessaire pour différencier les deux types de tumeurs malignes. Les sympathoblastomes ont tendance à former des métastases osseuses, ce que ne font pas les tumeurs de Wilms. Il faut donc savoir porter le diagnostic de sympathoblastome chez un enfant porteur d'une masse abdominale avec métastase du frontal, de l'orbite ou d'un des os longs. Lorsque la masse abdominale se déve-

loppe rapidement, franchit la ligne médiane, devient nodulaire et fixée, il s'agit plus souvent de sympathoblastome que de néphroblastome, celui-ci le plus souvent se limitant spontanément à un côté de l'abdomen, restant assez mobile et globulaire. Enfin, les sympathoblastomes ont une grande tendance à la calcification du tissu tumoral, dans un tiers des cas environ, alors que les dépôts calciques sont rares au niveau des néphroblastomes (5 %).

L'hydronéphrose est la cause la plus fréquente des masses abdominales de type chirurgical. Mais souvent, on peut obtenir une transillumination de l'hydronéphrose en plaçant le malade dans une chambre noire et appliquant une source lumineuse intense derrière la masse. La pyélographie rétrograde établit presque régulièrement le diagnostic d'hydronéphrose.

D'autres causes de masses développées au niveau du pôle supérieur du rein peuvent être une duplicité du bassinet, des urétérocèles et uretères doubles dont l'obstruction peut entraîner un développement pseudo-tumoral du pôle rénal correspondant. Le diagnostic sera confirmé par l'examen cystoscopique, le traitement étant l'héminéphrectomie.

Une augmentation du volume rénal peut provenir également de la maladie kystique, d'une infiltration lymphosarcomateuse ou par amyloïdose. Le phéochromocytome est rarement assez volumineux pour donner une masse abdominale perceptible chez le nourrisson et le jeune enfant.

Avant de recourir à des mesures énergiques, chirurgie, radiothérapie, il faut donc distinguer les multiples lésions bénignes du rein des tumeurs malignes en général, de Wilms en particulier ; c'est là un argument contre la radiothérapie pré-opératoire qui peut se révéler inutile lorsqu'à l'intervention une lésion bénigne est trouvée.

CHAPITRE III

PRONOSTIC
RAPIDITE EVOLUTIVE
DE LA TUMEUR DE WILMS

Les travaux récents sont tous unanimes à reconnaître une amélioration du pronostic des tumeurs de Wilms chez l'enfant, amélioration dont la cause est diversement interprétée. Pour certains auteurs, l'introduction dans le traitement radiochirurgical ou à titre isolé de l'actinomycine D explique l'allongement de la survie. Pour d'autres, ce sont les tumeurs de Wilms du nourrisson de moins d'un an qui possèdent le pronostic vital le plus favorable.

Les statistiques actuelles montrent que les résultats améliorés proviennent surtout du fait que la tumeur est dépistée et traitée précocement. Dans ces cas favorables : avant l'âge de deux ans, LATTIMER calcule qu'une « survie de trois ans » existe dans 70 % des cas ; les enfants dont la tumeur de Wilms est découverte avant l'âge d'un an ont un taux de « survie de trois ans » de 90 %. Par contre, les enfants dont la tumeur n'a été découverte qu'après l'âge de deux ans ne donnent plus une « survie de trois ans » que dans 18 % des cas. Cette tendance d'un cancer devenant plus léthal au fur et à mesure que s'élève l'âge du malade est en opposition avec la constatation faite habituellement chez l'adulte, la gravité s'atténuant au contraire avec l'âge.

On a donc cherché à expliquer ces faits en contradiction avec les notions cancérologiques classiques :

— Plus la tumeur de Wilms est dépistée précocement, moins elle serait volumineuse, envahissante, donc plus son pronostic serait bénin ; cette proposition est démentie par les faits au moins en partie ; les tumeurs excisées chez le nourrisson, le très jeune enfant, ont déjà atteint un volume suffisant pour permettre la palpation et la

perception lors de l'examen clinique. De plus, nous l'avons indiqué plus haut, ramenée au poids du petit malade, la tumeur est proportionnellement plus volumineuse que lorsqu'elle est excisée plus tard.

— Une radiosensibilité plus grande chez le nourrisson : mais des examens ont montré que la radiosensibilité demeurait sensiblement la même pour les tumeurs de Wilms des différents âges. De plus, certains cas de néphrectomie sans radiothérapie consécutive, pratiquée chez des nourrissons, ont pu donner une survie de trois ans dans 80 % des cas.

Le pronostic est évidemment assombri par des facteurs défavorables, tels que : la rupture de la tumeur, l'envahissement de la veine rénale, les métastases à distance ; mais il existe des observations qui prouvent que malgré ces conditions aggravantes des survies de trois ans ont été obtenues. Un traitement doit donc être entrepris dans chaque cas, même lorsque les conditions semblent très sévères, car le résultat thérapeutique peut être bien supérieur aux prévisions, sans que rien ne vienne logiquement expliquer ce succès.

Les auteurs anglo-saxons ont émis, à propos des chances de survie de la tumeur de Wilms qui varient selon les statistiques de 8 à 47 %, l'hypothèse suivante : les possibilités de récidive d'une tumeur traitée sont limitées par la vitesse de croissance, supposée constante, de cette tumeur. C'est pourquoi si un enfant est atteint de tumeur de Wilms à l'âge de douze mois par exemple, l'âge de la tumeur ne peut dépasser vingt et un mois, en tenant compte des neuf mois de la vie intra-utérine. En supposant que l'exérèse soit complète, l'absence de récidive vingt et un mois après le traitement devrait faire croire à une guérison.

Toutefois, chez des enfants plus âgés, cette durée, âge légal plus neuf mois, devient trop grande et on peut se contenter alors de la règle standard de deux ans de survie, notion qui semble plausible à Platt et Linden, d'après l'examen de 89 enfants porteurs de tumeur de Wilms.

Garcia, Douglass et Schlosser, à propos de 44 cas personnels, confrontent leurs résultats avec ceux de la littérature antérieure à 1963, et soulignent la rapidité évolutive de la tumeur. La progression des décès dus à l'affection avant deux ans est de 95 % selon les 575 observations de Klapproth, de 85 % selon les 71 cas de Lattimer, Melicow et Uson, de 45 % selon les 38 cas de Gross et Neuhauser ; pour Garcia, elle atteint 50 % avant la fin du sixième mois, 76 % à la fin de la première année, 97 % à la fin de la seconde année et 100 % au-delà de l'âge de trois ans. Par conséquent, en

portant le délai d'observation à deux ans, on obtient un délai de contrôle comparable à celui des survies de cinq ans appliqué généralement en cancérologie utérine.

Garcia a calculé les résultats généraux des traitements appliqués à ses 44 cas :

Degrés	Nombre de cas	Pourcentage de survies		
		à 2 ans	*à 5 ans*	*à 10 ans*
I	10	90 %	78 %	75 %
II	18	33 %	27 %	10 %
III	16	0	0	0
Total :	44	34	29	25

Ces résultats globaux autorisent certaines remarques :

L'âge intervient dans le pronostic, qui apparaît d'autant plus favorable que l'enfant est plus jeune. Les survies à deux ans pour les trois degrés totalisés atteignent 60 pour 100 si l'enfant a moins de deux ans, et seulement 21 pour 100 s'il a dépassé l'âge de deux ans. L'écart est donc, statistiquement, hautement significatif.

La tension artérielle ne paraît pas intervenir directement, car pour chacune des catégories, les résultats sont indépendants ; toutefois, l'hypertension intervient au titre du pronostic général de la classe B en révélant l'extension du processus néoplasique en dehors du rein, et plus particulièrement l'atteinte de la surrénale.

Quant à la localisation de la tumeur dans le rein, à l'un des pôles, ou au centre, elle ne paraît pas non plus intervenir directement, mais son influence indirecte peut être retenue. En effet, la localisation polaire expose à un degré de latence prolongé, donc à un diagnostic relativement tardif, au contraire la tumeur de siège central attirera l'attention précocement par une hématurie ; le traitement sera appliqué plus tôt, avec plus de résultat durable.

D'autres facteurs étiologiques, la race, le sexe, la localisation rénale à droite ou à gauche, la coexistence d'anomalies congénitales associées, la présence d'une maladie virale, ont été également étudiées dans leurs incidences sur le pronostic. Ce sont seulement les anomalies congénitales qui interviennent sur le pronostic, en ce sens qu'elles attirent l'attention et donc favorisent la précocité du diagnostic, donc du traitement.

Nous terminerons cette étude du pronostic de la tumeur de Wilms en revenant sur quelques chiffres, beaucoup plus éloquents que les commentaires, et qui sont dus à LATTIMER en 1959, à FERNBACH et MARTYN en 1966, avec entre les deux une substantielle amélioration des taux de survie.

Selon LATTIMER, c'est l'âge du petit malade au moment où a été pratiquée la néphrectomie qui représente le facteur essentiel déterminant le pronostic. Chez les enfants opérés avant l'âge de deux ans, on trouve, après une période de trois ans, 73,3 % de survivants ; si l'enfant est opéré avant l'âge d'un an, la survie de trois ans est de 90 %. Par contre, si l'enfant est opéré après l'âge de deux ans, on ne trouve, au bout de trois ans, que *18,5* % de survivants.

Des 64 cas de néphroblastome vérifiés, 22 avaient été traités avant 1933, avec un taux de survie de trois ans de 9 % seulement ; pour les 42 cas traités entre 1934 et 1956, le taux de survie de trois ans a été de 38 %. Trente-six des 42 malades avaient subi une néphrectomie, avec 16 (44,4 %) cas de survie : 5 survies de trois à six ans, 5 survies de six à onze ans, et 6 survies de onze à vingt-quatre ans, au moment de la rédaction du travail.

Chez les enfants ayant succombé après avoir eu une néphrectomie pour tumeur de Wilms, 85 % sont morts dans les deux années qui ont suivi l'opération (il n'y a pas eu de mort immédiatement post-opératoire). Chez les 42 malades récents, 25 filles et 17 garçons, les âges variaient de quatre jours à neuf ans.

FERNBACH et MARTYN ont fondé leurs statistiques sur 30 cas consécutifs, histologiquement vérifiés, de tumeur de Wilms, suivis au moins deux ans. Le taux global de survie de deux ans a été de 70 % ; sur les 14 enfants traités par néphrectomie et radiothérapie post-opératoire, 6 (soit 43 %) sont vivants au bout de deux ans et apparemment « guéris ». Sur les 13 enfants traités par radiochirurgie et actinomycine D, 12 (soit 92 %) sont en vie au bout de deux ans, et apparemment sans signe tumoral.

Sur les enfants qui avaient plus de deux ans au moment du diagnostic de tumeur de Wilms, *36,6* % étaient encore en vie : soit 11 cas dont la moitié ayant maintenant dépassé la période dite de risque : c'est donc une grosse amélioration sur le taux de *18* % obtenu par LATTIMER chez les enfants de plus de deux ans, observés en 1959.

Sans chercher à apprécier les valeurs respectives des différents traitements — ce qui fera l'objet du chapitre suivant —, on peut dire ici qu'il existe des grandes différences de résultats thérapeutiques publiés dans la littérature, ce qui s'explique au moins en par-

tie par l'absence de constante dans les moyens d'apprécier la survie. Dans un récent travail, PLATT et LINDEN ont comparé deux critères utilisables dans la détermination du taux de survie des enfants porteurs de tumeur de Wilms. Ces auteurs ont constaté qu'une survie d'intervalle fixe, par exemple deux ans, mène presque toujours à des résultats analogues à ceux de la survie d'intervalle variable, autrement dit la période de risque de Collins. L'avantage de la période de survie de deux ans est cependant qu'il est ainsi possible d'estimer plus rapidement les résultats thérapeutiques avec un degré satisfaisant de précision. La période de risque de Collins a été expérimentée dans un certain nombre de centres hospitaliers et a paru une méthode précise pour l'estimation finale du pronostic vital ; mais il faut utiliser une plus longue période d'attente pour les enfants les plus âgés.

La cause principale des divergences des résultats obtenus réside peut-être dans la diversité du matériel clinique utilisé. C'est ainsi qu'au groupe général sont mêlés des petits malades porteurs de métastases extra-capsulaires, dont 33 % considérés comme inopérables au moment du diagnostic, ce qui fausse le résultat global.

Par ailleurs, les chiffres obtenus seront d'autant plus conformes à la réalité qu'ils auront été obtenus sur de plus grandes séries. C'est ainsi que KLAPPORTH a réuni les cas publiés dans la littérature médicale mondiale entre 1940 et 1958, ce qui représente 1.127 cas traités avec un taux de survie global entre 17,6 % et 23,9 % ; après la néphrectomie seule, le taux de survie a été de 20,9 % ; dans les cas traités par la radiothérapie pré et post-opératoire et la néphrectomie, le taux de survie s'améliore et atteint entre 24,1 et 27,1 %, sans qu'il y ait eu une différence sensible selon le moment, pré ou post-opératoire, auquel la radiothérapie a été appliquée. Le taux de survie de 43 % (6 sur 14) obtenu par FERNBACH provient probablement de ce qu'il s'agissait de cas moins avancés que la moyenne des observations rapportées. Nous verrons que l'adjonction d'actinomycine D a fait passer ce taux de survie à 92 % (12 cas sur 13), ce qui exprime nettement la valeur adjuvante de la chimiothérapie.

La consultation et la confrontation des taux de survie de deux ou de trois ans indiqués dans la littérature de ces dernières années paraissent bien démontrer que le pronostic de la tumeur de Wilms chez l'enfant s'est sensiblement amélioré, qu'il s'agisse de diagnostic plus précoce ou d'une meilleure technique thérapeutique, ou encore des deux facteurs associés. Mais il nous reste à envisager en détail les moyens de traitement dont nous disposons, et d'en préciser le mode d'application et les résultats.

CHAPITRE IV

LES TRAITEMENTS

I. — RESULTATS GLOBAUX

Par ordre chronologique, on peut dire que le traitement des tumeurs de Wilms a comporté :

— d'abord, la seule exérèse de la tumeur du rein qui en était le siège ;

— ensuite, la néphrectomie suivie de radiothérapie ;

— on a proposé également la néphrectomie « encadrée » de radiothérapie, pré et post-opératoire, qui pour certains est nécessaire dans les cas graves correspondant au degré III (tumeur massive dont le volume dépasse 550 cm^3, s'étendant au-delà du rein, envahissant la loge rénale, ce qui s'oppose à une exérèse complète, métastases à distance, en particulier pulmonaires), et de classe B (c'est-à-dire tumeur évoluant depuis plus de quatre mois, donnant des douleurs permanentes, des hématuries persistantes, avec mauvais état général, fièvre, métastases à distance). Pour d'autres auteurs, les résultats sont identiques, que la néphrectomie ait été seulement suivie de radiothérapie ou encadrée par elle.

Ici encore, il nous faut recourir aux statistiques publiées sur les méthodes de traitements et les résultats qu'elles ont permis d'obtenir.

II. — NEPHRECTOMIE ET RADIOTHERAPIE

Pizon, reprenant les résultats de M. Garcia, de Klapproth, de Lattimer, montre que sur le plan technique la néphrectomie simple ou élargie est associée à la roentgenthérapie. On utilise trois champs de 8 cm sur 10 cm, centrés sur la tumeur, avec 3 mmCu et une

distance foyer-peau de 50 cm. La quantité d'énergie absorbée par la tumeur est portée à 1.500 rads en deux ou trois semaines s'il s'agit d'une radiothérapie pré-opératoire, à 3.000 rads en quatre à cinq semaines pour la radiothérapie post-opératoire.

Selon certains auteurs l'irradiation pré-opératoire a pour avantage une réduction de volume de la tumeur qui devient ainsi plus facilement opérable, sans qu'il se produise de difficultés secondaires à l'irradiation. L'examen histologique donne des conclusions favorables.

La radiothérapie post-opératoire ne peut atteindre la dose de 3.000 rads que dans 50 pour 100 des cas environ, car elle entraîne une nette leucopénie. Très exceptionnelle paraît être la scoliose post-radiothérapique.

Selon Garcia et ses collaborateurs, qui en 1958 ont publié les résultats obtenus sur 44 cas personnels (2 cas par an pour une population d'un million d'âmes, à la Nouvelle-Orléans, Hôpital de la Charité), on obtient le tableau suivant :

Attitude thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage de survies a deux ans
Néphrectomie seule	2	0
Néphrectomie avec radiothérapie	29	48 %
Néphrectomie élargie avec radiothérapie	4	25 %
Traitement palliatif (cas inopérables)	9	0

Le pronostic est toujours fatal lorsque la tumeur est volumineuse, lorsqu'elle s'accroît rapidement, lorsqu'elle est inopérable, ou lorsque son exérèse chirurgicale est demeurée simple, sans radiothérapie associée.

Cette série permet de déduire les indications suivantes :

— dans les cas relativement simples, appartenant aux degrés I et II, tumeur intra-rénale de moins de 550 cm^3, encapsulée ou avec extension intra-rénale sans infiltration tumorale réelle, classe A, tumeur récente, bon état général, enfin très jeune âge du petit malade, le traitement doit comporter la néphrectomie suivie de roentgenthérapie ;

— dans les cas graves de degré III, tumeur volumineuse, envahissement de la loge rénale rendant incomplète l'exérèse, méta-

stases à distance et classe B, évolution de plus de quatre mois, complications douloureuses, hématuriques, atteinte de l'état général et enfants âgés de plus de deux ans, mieux vaut encadrer la néphrectomie d'un traitement radiothérapique, pré et post-opératoire.

En 1959, LATTIMER et collaborateurs ont publié les résultats thérapeutiques qu'ils avaient obtenus chez leurs 42 petits malades en utilisant différentes méthodes :

MÉTHODES DE TRAITEMENT	NOMBRE DE MALADES		
	total	*survivants*	*morts*
Pas de traitement	5	0	5
Radiothérapie seule	1	0	1
Traitement mixte : radiothérapie pré-opératoire et néphrectomie	1	1	0
Néphrectomie et radiothérapie post-opératoire	26	11	15
Néphrectomie encadrée, radiothérapie pré et post-opératoire	4	0	4
Néphrectomie seule	5	4	1

Chez les malades ayant eu une radiothérapie pré-opératoire suivie de néphrectomie, les résultats ont été médiocres. Certaines tumeurs ont pourtant présenté une forte diminution de volume après la radiothérapie pré-opératoire, mais des cellules néoplasiques viables ont été cependant trouvées, qui continuaient à se diviser et à se multiplier au moment où la tumeur irradiée a été excisée. De plus, LATTIMER a trouvé parmi les enfants qui avaient reçu une radiothérapie intense entre 1934 et 1940, dirigée sur des masses rénales, que celles-ci pouvaient bien n'être pas de nature tumorale lorsque des constatations ont pu être faites lors de l'intervention. Il y a donc le risque d'irradier inutilement l'enfant, alors que le bénéfice de la radiothérapie pré-opératoire ne ressort pas nettement des résultats figurant dans les statistiques.

Par contre, la radiothérapie post-opératoire, dirigée sur une tumeur dont la nature néphroblastomateuse a été établie sur la pièce d'exérèse, est beaucoup plus justifiée, d'abord parce que l'indication en est exactement posée, ensuite parce que les statistiques montrent son efficacité. LATTIMER a utilisé un appareil de 500 kV et, dans un unique cas, de 24 millions de volts batatron. La néphrectomie suivie

de radiothérapie est la méthode actuellement adoptée systématiquement par LATTIMER, et son efficacité apparaît dans la proportion de survies de 42 % dans ce groupe.

Cinq enfants ont été traités par la seule néphrectomie, avec quatre survies de trois ans actuellement.

Le traitement radiothérapique est également efficace en entraînant la disparition d'éventuelles métastases pulmonaires, comme le montre un cas de LATTIMER.

— Il s'agissait d'un petit garçon âgé de neuf mois, qui subit une néphrectomie pour tumeur de Wilms. Six mois plus tard, on découvre l'apparition des métastases pulmonaires. Irradiées, celles-ci devaient régresser. Actuellement, à sept ans, l'enfant est en bonne santé.

Mais la radiothérapie n'est pas sans risques chez le très jeune enfant, et dans plusieurs cas des radio-lésions osseuses sont apparues : chez une petite fille, on a constaté une atrophie ovarienne totale unilatérale, nettement secondaire à l'irradiation de la tumeur rénale.

Même dans les tumeurs de Wilms unilatérales, ce qui est d'ailleurs l'éventualité la plus fréquente, il faut irradier deux champs para-vertébraux symétriques, afin d'éviter la scoliose par asymétrie de la croissance et du développement des corps vertébraux.

LATTIMER montre que, dans les 20 cas de décès après néphrectomie, 85 % (17 cas) ont été dus à des métastases apparues dans les deux premières années post-opératoires : neuf au cours de la première année, huit au cours de la seconde. Il n'y a pas eu de mort opératoire. Un malade est mort dans la troisième année et un autre dans la quatrième année qui ont suivi l'intervention. Un petit malade a succombé dix ans après l'ablation de la tumeur rénale : on ne devait trouver ni vestiges, ni récidives néoplasiques à ce niveau. Il semble donc qu'on puisse conclure qu'un malade qui survit deux ans après la néphrectomie a une chance raisonnable d'être guéri, encore qu'il existe des observations montrant la possibilité de récidives de nombreuses années après l'intervention (LATTIMER, GROSS, COLLINS).

Il faut bien reconnaître que les malades porteurs de tumeurs siégeant dans le pôle inférieur du rein ont un pronostic nettement supérieur aux autres. On peut expliquer cette différence par le fait que les tumeurs de cette localisation sont plus aisément perceptibles à l'examen, qu'elles sont entourées d'un revêtement graisseux qui pourrait absorber une éventuelle extension locale et qui peut cependant être facilement excisé avec la tumeur. Inversement, les tumeurs du pôle supérieur du rein ne sont pas si aisément perceptibles ; elles ne

sont pas enrobées de tissu graisseux, elles siègent dans le voisinage immédiat du diaphragme et des gros vaisseaux, de sorte que l'envahissement de ces structures est fréquemment observé, ce qui entraîne un mauvais pronostic.

Lorsque la tumeur est encapsulée, le pronostic est bon ; mais lorsque la capsule rénale est infiltrée par le processus tumoral, ou rompue, lors des manipulations opératoires, le pronostic est habituellement sombre. Il en est de même des cas dans lesquels le processus tumoral a envahi la veine rénale, ce qui n'est nullement surprenant.

Ingelrans, Lacheretz, Saint-Aubert et Debeugny ont, en 1962, fait état de 15 observations personnelles qui confirment les notions classiques, étiologiques, cliniques, radiologiques des tumeurs de Wilms chez l'enfant. L'intérêt de cette étude réside tout particulièrement dans les tactiques thérapeutiques employées, leurs résultats et les conclusions qu'il est possible d'en tirer. L'exérèse chirurgicale et la radiothérapie ont été associées de manière variable avec quatre décès opératoires par collapsus vasculaire, par choc hémorragique : chaque fois, il s'agissait de cas très avancés. *Dans 11 cas* restants, on trouve :

— 2 fois, une exérèse chirurgicale utilisée isolément, sans radiothérapie, avec apparition ultérieure de métastases ;

— 9 fois, une exérèse chirurgicale associée à la radiothérapie.

Dans 3 de ces cas, la radiothérapie encadrait l'intervention chirurgicale, avec 1 cas sans récidive après huit mois ; dans 6 cas, on a pratiqué un traitement radiothérapique post-opératoire, avec 3 guérisons datant respectivement d'un an, de cinq ans et de huit ans et demi.

Ingelrans rappelle l'attitude de certains auteurs qui associent la radiothérapie pré et post-opératoire, considérant que l'irradiation préopératoire facilite l'exérèse en réduisant la tumeur et ses adhérences, en limitant la polymitose et la prolifération endo-veineuse. Gross et d'autres reprochent au contraire à la radiothérapie pré-opératoire de retarder l'intervention, donc d'augmenter les risques de métastases et de nécrose.

Dans la série de Ingelrans et collaborateurs, il faut bien noter que les 4 cas guéris — un recul de dix-huit mois étant considéré comme permettant de parler de guérison — concernaient les tumeurs encapsulées, sans extension de voisinage. Les 11 cas restants, qui ont donné 4 décès et 7 récidives, étaient beaucoup plus avancés, avec des adhérences importantes et parfois même des ganglions inextirpables. Le fait essentiel conditionnant les résultats serait ainsi, plus que la méthode thérapeutique utilisée, le stade évolutif de la

tumeur ; dans les tumeurs évoluées, en raison des risques opératoires et des risques de récidive, la radiothérapie pré-opératoire serait ainsi préférable, parce qu'elle entraîne la réduction du volume tumoral et la diminution des adhérences.

Les deux conceptions thérapeutiques de radiothérapie pré ou post-opératoire associée à la chirurgie ne seraient donc plus inconciliables, et leur choix doit être faite en fonction du stade évolutif :

— pour les tumeurs cliniquement mobiles, donc de volume modéré et de développement probablement intra-capsulaire, on devra décider une exérèse rapide et la compléter de radiothérapie post-opératoire : méthode qui a donné à INGELRANS trois bons résultats ;

— pour les tumeurs à développement antérieur déjà marqué, éventualité la plus fréquente, cas avancés : l'exérèse sera encadrée par la radiothérapie. Le petit malade que INGELRANS a ainsi traité, en recourant à la cobalthérapie, est depuis huit mois sans récidive.

R.A. RUSSEL TAYLOR a rapporté le cas d'un enfant traité par néphrectomie suivie de radiothérapie, avec une guérison se maintenant depuis six ans et demi.

PELU, en 1961, fait état de 15 cas de tumeur de Wilms observée chez les enfants dont les âges s'échelonnaient de seize mois à neuf ans. Le traitement a consisté en néphrectomie suivie de radiothérapie, avec les résultats suivants :

— 8 décès entre six et onze mois ;

— 7 survies, dont 2 limitées à l'heure actuelle entre cinq et douze mois respectivement, et 5 autres survies actuelles de trois à six ans.

Selon G. PELU, la gravité du pronostic de la tumeur de Wilms tient à la diffusion précoce hors de la capsule rénale, suivie de métastases pulmonaires, à la relative fréquence de la bilatéralité.

La néphrectomie assure à la fois l'exérèse de la tumeur rénale et son diagnostic histologique.

Dans les présents cas, l'irradiation a comporté l'administration de la dose d'exposition profonde de 2.700 à 3.000 rads en l'espace de quatre à cinq semaines. Cette dose est distribuée par feux croisés en quatre champs diamétralement opposés, embrassant les bases pulmonaires ainsi que les régions abdomino-lombaires, de manière à couvrir les pédicules vasculaires et leurs réseaux lymphatiques.

La distribution d'une dose de rayons aussi élevés entraîne dans l'immédiat des manifestations cutanées, digestives et sanguines. Dans la suite de l'évolution, on relève dans certains cas des déformations

osseuses, vertébrales et iliaques, à type de scoliose par suite d'une asymétrie métamérique vertébrale ou d'une aplasie de l'aile iliaque. C'est pourquoi, nous l'avons vu plus haut, certains auteurs préconisent, même dans les tumeurs de Wilms unilatérales, une irradiation bilatérale et symétrique de la région.

Selon G. Pelu, l'irradiation au Cobalt 60 pourrait élever la dose d'exposition profonde jusqu'à 3.500 ou 4.000 r sans augmenter les risques, et même en diminuant ceux-ci.

III. — ACTINOMYCINE D

Chirurgie et radiothérapie

Une nouvelle étape dans le traitement des tumeurs de Wilms chez l'enfant s'est ouverte il y a quelques années avec l'utilisation dans cette indication particulière de l'*actinomycine D,* un nouvel antibiotique aux propriétés cytostatiques applicables à la cancérologie.

A New York, en 1960, s'est tenue une conférence sur les actinomycines et sur leur importance dans le traitement des tumeurs malignes, animales et humaines. L'actinomycine a été le premier antibiotique obtenu sous forme cristallisée en partant d'un actinomycète : *Streptomyces antibioticus,* isolé d'un sol enrichi par une technique spéciale propre à favoriser le développement des micro-organismes producteurs d'antibiotiques. Ce streptomyces produit de nombreuses variétés d'actinomycines. Celles-ci sont des produits complexes et plus de dix espèces ont été décrites. L'actinomycine D agit sur certains germes ; une inhibition des souches test de *Lactobacillus* est due à leurs besoins en panthoténate. Mais ce sont surtout ses propriétés cytostatiques qui ont retenu l'attention ; elles ont d'abord été étudiées expérimentalement. Mais dès 1960, divers auteurs pouvaient faire état de nombreux essais cliniques : Farber, d'Angio et collaborateurs, de Boston, ont traité par l'actinomycine D, depuis 1954, 300 malades dont 55 adultes et 275 enfants, en associant l'antibiotique et la radiothérapie dont l'effet est renforcé dans la tumeur de Wilms : des survies prolongées ont été ainsi obtenues après le traitement des métastases pulmonaires.

Même opinion de Tan et collaborateurs, de New York, qui ont traité par l'actinomycine 110 adultes et 55 enfants pour la dissémination d'un cancer primitif. Chez les enfants, les meilleurs effets ont été obtenus sur les métastases des tumeurs de Wilms. Des améliorations objectives ont été obtenues chez 7 des 21 malades atteints de tumeur

de Wilms et traités par l'actinomycine C et dans 7 des 11 cas traités par l'actinomycine D. Dans 12 de ces 14 cas les améliorations ont été particulièrement importantes. Un enfant traité à partir de l'âge de deux ans et pendant une année pour des métastases pulmonaires d'une tumeur de Wilms est maintenant âgé de six ans et en parfaite santé. Un autre enfant suivi depuis vingt-sept mois. La durée des autres régressions varie entre deux et neuf mois. A. Pavina qui a utilisé l'actinomycine dans d'autres indications cancérologiques chez l'enfant, a fait récemment le point du traitement de la tumeur de Wilms en reprenant avec plus de recul les différentes statistiques publiées.

Ch. Tan, Burchenal et leurs collaborateurs avaient fait état de 39 observations de tumeur de Wilms, dont 20 traitées seulement par l'actinomycine avec 7 améliorations objectives. Dans 19 autres cas, le traitement a comporté une association d'actinomycine D et de radiothérapie : 14 d'entre eux ont été améliorés. Onze malades enfin n'ont eu que de l'actinomycine et tous ont tiré bénéfice du traitement.

Par ailleurs, S. Farber, G. d'Angio, A. Evans et A. Mutus ont insisté sur l'importance d'associer dans le traitement de la tumeur de Wilms l'actinomycine D à la radiothérapie. Elle en renforce considérablement l'effet, prévient l'apparition des métastases et, si celles-ci existent avant le début du traitement, les fait complètement disparaître dans certains cas. Ces auteurs ont communiqué à l'Académie des Sciences de New York, le 31 mars 1960, des observations concernant deux enfants traités alors qu'ils étaient presque agonisants, et qui, trente-deux et cinquante mois plus tard, respectivement, étaient dans un état de santé des plus florissants.

P. Beyer, H. Wutz et L.J. Holderbach ont tout récemment rapporté le cas d'un nourrisson atteint d'une tumeur de Wilms et traité par l'actinomycine D, traitement qui a entraîné une régression complète des métastases pulmonaires et une diminution importante des métastases abdominales. Mais des symptômes d'intolérance sévères sont apparus, faible rançon, d'ailleurs, d'un résultat thérapeutique inespéré. Pour les auteurs, l'association de l'actinomycine D à l'ablation chirurgicale et à la radiothérapie paraît indiquée dans le traitement de la tumeur de Wilms chez l'enfant à tous les stades de son évolution.

Selon P. Chassagne, des résultats au moins égaux sinon supérieurs à ceux de l'actinomycine D seraient obtenus avec un alcaloïde de la pervenche, la leucocristine, d'une formule chimique très voisine de celle de la vincaleucoblastine : Sutow, Thurman et Windmiller (*Pediatrics*, novembre 1963) disent avoir obtenu d'excellents

résultats, que l'antimitotique soit ou non associé à la radiothérapie. Les alcaloïdes de la pervenche, d'origine française (M. JANOT), pourraient ainsi prendre place aux côtés des actinomycines dans le traitement de la tumeur de Wilms chez l'enfant.

Nous terminerons avec la belle et toute récente étude (21 mars 1966) de FERNBACH et MARTYN qui ont traité 30 enfants porteurs de tumeurs de Wilms, dont 13 ayant reçu outre la radiothérapie périopératoire, l'actinomycine D dès l'établissement du diagnostic. Douze sur 13, soit 92 pour 100 des cas, sont en vie et paraissent débarrassés de leur tumeur.

Nous avons vu que déjà le pronostic s'était amélioré avec un diagnostic précoce et un traitement immédiat radiochirurgical. Mais celui-ci n'est radical que dans les formes localisées permettant l'exérèse totale de la lésion, avant sa dissémination hématogène. C'est à partir de 1959-1960 que l'on a commencé à introduire l'actinomycine D dans le traitement des tumeurs de Wilms disséminées chez l'enfant, et le premier, FARBER, avait pu établir que l'adjonction de l'actinomycine D au traitement chirurgical et radiothérapique avait prolongé le temps de survie. COLEBATCH en 1964, HOWARD dans plusieurs communications de 1965, ont pu sur le matériel clinique du Royal Children's Hospital de Melbourne, apporter des éléments en faveur du rôle de l'actinomycine D dans l'amélioration du pronostic de la tumeur de Wilms.

On a pratiqué une chirurgie élective après que le diagnostic ait été porté et la préparation pré-opératoire effectuée. La chimiothérapie a débuté dans les quarante-huit heures dans la plupart des cas, mais jamais avant que l'anatomo-pathologiste n'ait donné les résultats de l'examen de la pièce opératoire. Une radiothérapie conventionnelle a été faite au niveau du lit de la tumeur — à partir du moment où les sutures ont été retirées. Aucun des enfants traités par FERNBACH et MARTYN n'a reçu de radiothérapie pré-opératoire.

Le traitement radiothérapique a été pratiqué dans trois centres et par des spécialistes différents. Quatorze enfants traités entre 1955 et 1961 n'ont pas reçu de chimiothérapie et ont été traités par la chirurgie et la radiothérapie. Treize enfants chez qui le diagnostic de tumeur de Wilms a été porté entre 1958 et 1963, ont été traités par l'exérèse chirurgicale du rein et de sa tumeur, suivie de radiothérapie, et ont reçu de l'actinomycine D. La dose totale a été de 75 μg par kg de poids du corps, en dose quotidienne fractionnée, donnée par voie intra-veineuse, pendant quatre ou cinq jours consécutifs. Cette même dose totale d'actinomycine a été redonnée, à huit semaines d'intervalle, avec un total de six cures au cours de la pre-

mière année qui a suivi l'intervention. On a décidé arbitrairement d'étendre la chimiothérapie à l'année qui suit l'exérèse, pour réaliser une prophylaxie des métastases, lesquelles, on le sait, se constituent surtout au cours de la première année. L'espacement toutes les huit semaines a été également arbitrairement choisi, mais pour une raison importante : celle d'éviter l'accumulation et les effets toxiques de l'antibiotique. Avec ce schéma thérapeutique, on a pu éviter les accidents thérapeutiques sérieux, sauf quelques nausées et vomissements en cours de traitement, et parfois une alopécie.

L'actinomycine est un vésicant et il faut toujours prendre bien soin de placer correctement l'aiguille à l'intérieur de la veine avant de fixer la seringue remplie de la dose exacte d'actinomycine D. La solution doit être poussée rapidement en une ou deux minutes, et le tube sera toujours lavé en faisant encore passer 5 ml de sérum physiologique avant de retirer l'aiguille. Les enfants ainsi traités ont été suivis pendant au moins deux années, ou jusqu'à leur mort dans les cas défavorables. Dans le groupe d'enfants qui avaient plus de deux ans au moment du diagnostic, on compte 11 survivants, soit une proportion de 36,6 %, et 6 de ces 11 enfants ont franchi la période de grand risque. Il y a donc une sensible amélioration de la survie de ces cas considérés comme défavorables, puisque Lattimer en 1959, avant l'application de la chimiothérapie, calculait que la survie de deux ans n'était obtenue par radiochirurgie que chez 18 % des petits malades de plus de deux ans.

Il y a, pour les études de Fernbach et Martyn, une survie globale de 70 %, mais il faut confronter ces résultats avec le traitement utilisé. Avec la néphrectomie suivie de radiothérapie post-opératoire, la mortalité a été de 57 %, soit une survie de deux ans dans 43 % des cas.

Avec la néphrectomie suivie de radiothérapie post-opératoire et d'actinomycine D, la mortalité a été de 8 %, soit une survie de deux ans de 92 %. On peut donc dire que l'excellence de la survie globale est bien due à l'intervention de l'actinomycine D ; et malgré le petit nombre de malades qui s'oppose à une conclusion statistique définitive, la différence entre les groupes est trop importante pour ne pas être prise en considération, c'est-à-dire à l'actif de l'actinomycine D.

Deux enfants traités sans actinomycine présentaient, au moment du diagnostic de tumeur de Wilms, des métastases des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux. Ces deux enfants sont morts d'une généralisation métastatique. L'un d'eux avait reçu une radiothérapie pré et post-opératoire.

Chez 2 autres enfants observés avant l'avènement de l'actinomycine D, des tumeurs du rein controlatéral se sont développées sans autres métastases. Après une biopsie confirmant le diagnostic, ces 2 malades ont reçu un traitement radiothérapique et de l'actinomycine D. L'un des enfants est encore en vie et paraît débarrassé de sa tumeur quatre-vingt-quatre mois après l'établissement du diagnostic initial, mais il souffre de néphrite radiothérapique. L'autre enfant est mort au bout de vingt-quatre mois, porteur de métastases abdominales et pulmonaires.

Deux des malades qui ont reçu l'actinomycine D étaient déjà porteurs de métastases au moment du diagnostic de tumeur de Wilms. Celui qui a succombé présentait des tumeurs primitives bilatérales et un envahissement de la graisse péri-rénale. On avait pratiqué une néphrectomie suivie de radiothérapie au niveau du rein controlatéral, et l'actinomycine n'a pas enrayé les métastases abdominales et pulmonaires qui se sont développées progressivement. Le second enfant qui présentait un envahissement tumoral de la graisse périrénale au moment du diagnostic, est toujours en vie, apparemment guéri de sa tumeur vingt-neuf mois après l'intervention chirurgicale. Chez un autre enfant, après trois séries d'actinomycine D, est apparue une métastase pulmonaire isolée ; la lésion a régressé à la suite de la radiothérapie, mais s'est ensuite reformée et a été chirurgicalement excisée. L'enfant est toujours en vie et en bon état soixante-sept mois après le diagnostic initial. Il ne faut évidemment pas oublier que les cas radicalement opérés sont de « bons cas », le pronostic heureux qui les caractérise devant être davantage attribué à l'absence de métastases qu'à l'efficacité du traitement. Toutefois, et bien qu'un taux de survie de 43 % dans la série de Fernbach soit en rapport probable avec la nature peu avancée des lésions, du fait d'un diagnostic précoce, l'amélioration du taux de survie à 92 %, lorsque l'actinomycine D a été ajoutée au traitement radio-chirurgical, ne souffre pas de discussion : elle est bien due à l'adjonction de l'antimitotique.

Une étude des statistiques de base pourra peut-être aider à interpréter l'efficacité clinique de l'actinomycine D ; le taux de survie de 43 % après chirurgie et radiothérapie locale signifie qu'il n'y avait pas de métastases à distance au moment de l'intervention ; le pronostic aurait été aussi bon avec et sans chimiothérapie. Par ailleurs, toujours dans les séries de Fernbach et Martyn, 57 % du groupe sans actinomycine D sont morts par métastases à distance, après exérèse de la tumeur primitive. Ces enfants devaient déjà être porteurs de métastases à distance au moment de l'intervention, mais ce n'est que dans 2 cas sur 8 que ces métastases ont été reconnues au

moment de l'intervention. Dans les 6 autres cas, il peut s'agir de métastases occultes. Si cette même fréquence de métastases occultes existait chez les enfants traités par actinomycine D, on peut affirmer que la chimiothérapie a supprimé ou détruit ces lésions occultes. La longue survie chez un certain nombre de ces malades incite à penser qu'il s'agissait vraisemblablement d'une destruction des métastases par l'actinomycine D.

On sait cependant que l'actinomycine D n'est pas en mesure de supprimer de façon permanente les métastases avancées, et le produit utilisé comme destructeur cellulaire ne peut avoir agi pleinement que sur les métastases de petites dimensions, ou encore faiblement établies. Cette hypothèse est particulièrement importante, parce qu'elle signifie que la chimiothérapie pourrait prévenir d'autres nouvelles métastases et les empêcher de se développer après l'institution du traitement. Le fait que, dans certains cas, des lésions métastatiques apparaissent tardivement au cours de la chimiothérapie, ne s'oppose pas à cette hypothèse, car il est très possible que ces métastases étaient déjà constituées, encore qu'invisibles, avant que la chimiothérapie ne soit instituée. L'absence de formation de nouvelles métastases après l'ablation de métastases pulmonaires solitaires, dans 2 cas de Fernbach, apporte des arguments positifs dans ce sens ; naturellement, il faudra accumuler les observations avant de décider de l'action exacte de l'actinomycine D. Ces données incitent cependant à souhaiter un traitement chimiothérapique énergique, afin d'éliminer toute métastase apparaissant après la lésion initiale, avec l'espoir que ce sera là la dernière lésion à apparaître.

Il n'en reste pas moins que, comme pour la radiothérapie, la chimiothérapie sera retardée jusqu'au moment où le diagnostic exact sera établi et connu par les données histologiques. Les premiers résultats obtenus par l'association de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie incitent à poursuivre cette technique, la radiothérapie étant toujours post-opératoire, c'est-à-dire post-diagnostique. Les résultats apportent également des éléments dans la discussion d'une radiothérapie pré-opératoire. Celle-ci ayant pour but de diminuer la dispersion hématogène avant et pendant l'intervention ; mais elle retarde celle-ci sans agir sur les métastases occultes à distance déjà constituées dans la majorité des cas où elles doivent se produire. La seule indication de la radiothérapie pré-opératoire paraît être de diminuer le volume d'une tumeur que ses dimensions rendaient inopérable.

En ce qui concerne les cas traités par radiochirurgie et chimiothérapie, ici encore on retrouve de meilleurs résultats chez les enfants de moins de deux ans au moment où le diagnostic a été établi, donc

le traitement entrepris. Mais selon FERNBACH et MARTYN, ce n'est pas le facteur âge en tant que tel qui améliore le pronostic, mais le fait qu'il correspond surtout à un dépistage plus précoce de la tumeur, avant la constitution des métastases. L'envahissement vasculaire, l'infiltration capsulaire se produisent à tous les âges.

On peut conclure actuellement, et tout provisoirement, que les possibilités de survie dépendent de la précocité du diagnostic, mais le succès du traitement radiochirurgical paraît favorisé par l'addition d'actinomycine D au traitement initial.

CONCLUSIONS

I. — Connues depuis la fin du XIX[e] siècle, les tumeurs de Wilms, ou néphroblastomes, représentent la forme la plus grave des lésions en cancérologie infantile. Sans intervention thérapeutique, la survie est très brève. Il est donc nécessaire de connaître les éléments anatomo-cliniques et radiologiques susceptibles d'établir un diagnostic précoce et aussi les armes thérapeutiques dont nous disposons actuellement.

II. — Comme toujours en cancérologie, on est amené, pour estimer la proportion de survies de deux années, à comparer entre eux des cas différents dans leur potentiel évolutif : siège polaire ou central de la tumeur, degré d'extension sous ou extra-capsulaire, volume, envahissement vasculaire, propagation hématogène, constitution de métastases à distance. De plus, les tumeurs de Wilms sont heureusement assez rares et les statistiques ne s'accroissent que lentement.

III. — Il est cependant très net que, depuis l'avènement d'un traitement chirurgical suivi de radiothérapie, le pronostic vital des tumeurs de Wilms chez l'enfant s'est considérablement amélioré, même si l'on tient compte du fait que les cas néphrectomisés sont déjà une sélection de « bons cas », puisque opérables. La radiothérapie pré-opératoire, préconisée par certains auteurs, pour réduire le volume et rendre la tumeur opérable, pour lutter contre la propagation hématogène, a pour inconvénient de retarder l'acte opératoire, retard dangereux lorsqu'on se souvient de la rapidité de l'évolution de la tumeur. De plus, la radiothérapie pré-opératoire, avec les risques osseux qu'elle présente pour la croissance rachidienne, s'applique à des cas où l'erreur de diagnostic n'est pas exclue. La technique la plus communément admise est donc l'exérèse suivie de radiothérapie.

IV. — Depuis quelques années, on a souvent adjoint à la radiochirurgie une chimiothérapie complémentaire, cytolytique, basée sur l'actinomycine D. Avec toute la prudence qui s'impose devant des statistiques réduites formées de cas quelquefois seulement superposables, il faut reconnaître que l'adjonction de l'actinomycine D a fait passer le pronostic de « survie de deux ans » d'un taux médiocre à un taux extrêmement encourageant.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
FEVRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Abeshouse (B.S.S.). — The management of Wilms' tumor as determined by national survey and review of the literature. (*Journ. Urology,* juin 1957, LXXVII, pp. 792-813.)

Beyer (P.), Witz (H.), Holderbach (L.J.). — Traitement par l'actinomycine D d'un nourrisson atteint d'une tumeur de Wilms. (*Soc. Péd. Réunion Est-Nord,* Strasbourg, 13 février 1965.)

Christiaens (L.), Walbaum (R.), Debeugny (P.), Desbonnets (P.), Duquennoy-Vanheuverswyn (C.H.). — Tumeur de Wilms bilatérale chez un nourrisson. (*Soc. Péd. Est-Nord,* 28 novembre 1964.)

Colebatch (J.H.). — Results of actinomycin D therapy for Wilms' tumor. (*Acta Un. Int. Cancer,* 1964, XX, pp. 491-492.)

Collins (V.P.). — Treatment of Wilms' tumor. (*Cancer,* janvier-février 1958, XI, pp. 89-94.)

Farber (S.), Angio (S. d'), Evans (A.), Mitus (A.). — Clinical studies of actinomycin D with special reference to Wilms' tumor in children. (*Conférence sur les Actinomycines,* New York, avril 1960 ; — *Ann. New York Acad. Sc.,* 5 octobre 1960, LXXXIX, pp. 421-425.)

Fernbach (D.K.J.), Martyn (D.T.). — Role of D actinomycin in the improved survival of children with Wilms' tumor. (*Journ. Am. Med. Assoc.,* 21 mars 1966, CXCV, pp. 1005-1009.)

Fevre (M.) et Huguemin. — Malformations tumorales et tumeurs de l'enfant. (Masson et Cie édit., 1954.)

Garcia (M.), Douglass (C.), Schlosser (J.V.). — La tumeur de Wilms. (*Radiology,* avril 1963, LXXX, pp. 574-580.)

Hinke (M.L.), Vermund (H.). — Wilms' tumor. Study of 29 cases. (*Wisconsin Med. Journ.,* février 1963, LXII, pp. 119-124.)

Howard (R.). — Nephroblastoma (Wilms' tumor) ; improved prognosis with actinomycin D. (*Med. Journ. Australia,* 25 juillet 1964, II, pp. 141-142.)

— Actinomycin D in Wilms' tumor : treatement of lung metastases. (*Arch. Dis. Child,* avril 1965, XL, pp. 200-202.)

Hugues (J.C.), Rosenblum (H.), Horn (L.G.). — Hypertension in embryoma (Wilms' tumor). (*Pediatrics,* février 1949, III, pp. 201-207.)

Ingelrans (P.), Lacheretz (M.), St Aubert (P.), Debeugny (P.). — Tumeurs de Wilms. A propos de 15 cas chez l'enfant. (*Lille chir.,* avril 1962, XVII, pp. 65-86.)

Klapproth (H.J.). — Wilms' tumor. A report of 45 cases and an analysis of 1 351 cases reported in the world literature from 1940 to 1958. (*Journ. of Urology,* mai 1959, LXXXI, pp. 633-647.)

Lattimer (J.K.), Melicow (M.M.), Uson (A.C.). — Nephroblastoma (Wilms' tumor) ; prognosis more favorable in infants under one year of age. (*Journ. Am. Med. Assoc.,* 19 décembre 1959, CLXXI, pp. 2 163-2 168.)

Lawlor (J.B.), Lattimer (J.K.), Wolff (J.A.). — Wilms' tumor in horseshoe kidney. Case report. (*Pediatrics,* février 1959, XXIII, pp. 354-358.)

Owings (R.S.), Radakovich (M.). — Wilms' tumor : an evaluation of prognostic an steatment. (*Surgery,* novembre 1959, XLVI, pp. 864-869.)

Pelu (G.). — Roentgenthérapie de la tumeur de Wilms. (*La Radiologia Medica,* 1961, XLVII, pp. 229-241.)

Pizon (P.). — La tumeur de Wilms. (*Presse Méd.,* 30 novembre 1963, p. 2 480.)

Platt (B.B.), Linden (G.). — Wilms' tumor : a comparison of two criteria for survival. (*Cancer.,* décembre 1964, XVII, pp. 1 573-1 578.)

Ravina (A.). — Compte-rendu de conférence sur les actinomycines et leur importance dans le traitement des tumeurs animales et humaines, New York, 31 mars-1er avril 1960. (*Presse Méd.,* 25 juin 1960, LXVIII, pp. 1 263-1 264.)

Shaw (R.K.). — The effect of actinomycin D on childhood neoplasms. (*Am. Journ. Dis. Child.,* mai 1960, XC, pp. 628-635.)

Sutow (W.W.), Thurman (W.G.), Windmiller (J.). — Vincristine (Leurocristine) sulfate in the treatment of children with metastatic Wilms' tumor. (*Pediatrics,* novembre 1963, XXXII, pp. 880-887.)

Tan (Ch.T.), Buchedal (J.H.). — The effect of actinomycin D on cancer in child. (*Pediatrics,* octobre 1959, XXIV, pp. 544-561.)

Russel Taylor (R.A.). — Wilms' tumor. (*Brit. Journ. Surg.,* janvier, XXXVII, pp. 283-287.)

VAETH (J.M.), LEVITT (S.H.). — Five year results in the treatment of Wilms' tumor of children. (*Journ. of Urology*, septembre 1963, XC, pp. 247-249.)

VESLOT (J.), HELIE (J.), PEDRONO (J.), WALLON (D.). — A propos d'un cas de néphroblastome chez un nourrisson. Intérêt du pneumo-rétro-péritoine. (*Presse Méd.*, 22 octobre 1952, LX, p. 1 445.)

WILMS (M.). — Die Mischgeschwülste der Niere. (Georgi, édit., Leipzig, 1899.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

Chapitre I. — Historique 13

Chapitre II. — Rappel anatomo-clinique 16

Chapitre III. — Pronostic. Rapidité évolutive de la tumeur de Wilms 23

Chapitre IV. — Les traitements 28
— *Résultats globaux* 28
— *Néphrectomie et radiothérapie* 28
— *Actinomycine D* 34

Conclusions 41

Bibliographie 43

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]

TABLE DES MATIÈRES

Introduction ... 11

Chapitre I. — Historique ... 13

Chapitre II. — Rappel anatomo-clinique ... 16

Chapitre III. — Troisième Rapidité croissance de la tumeur de Wilms ... 23

Chapitre IV. — Les métastases ... 28
— Pleurales, pulmonaires ... 28
— Ganglionnaires et médiastinales ... 28
— Abdominales ... 29

Conclusions ... 41

Bibliographie ... 43

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Dupuytren, Paris XIVe